

SINTESI DEL PROTOCOLLO LOW BMI

TITOLO	Effetti della chirurgia bariatrica sulla comorbidità e sul peso corporeo in pazienti obesi con Indice di Massa Corporea (BMI) 30-35 kg/m ² affetti da comorbidità severa
SPONSOR	Studio spontaneo sotto l'egida della Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB)
TIPO DI STUDIO	Studio prospettico osservazionale, multi-centrico, longitudinale, open-label in centri di chirurgia bariatrica afferenti alla SICOB.
INTRODUZIONE	<p>Le linee guida per l'utilizzo della terapia chirurgica dell'obesità (1-3) individuano come suscettibili di intervento bariatrico i pazienti obesi adulti che presentino un BMI >40 kg/m² o un BMI >35 kg/m² se in presenza di comorbidità associata. Il calo ponderale ottenuto dalla chirurgia bariatrica è associato ad un significativo miglioramento della mortalità e della comorbidità (4-6).</p> <p>Le principali comorbidità dell'obesità (diabete tipo2, sindrome delle apnee ostruttive OSAS, artropatia da carico invalidante, ipertensione resistente) sono presenti anche in pazienti con obesità di grado I secondo la classificazione WHO (BMI 30-35 kg/m²) (7). Per tutte queste comorbidità, le linee guida di trattamento consigliano fortemente un calo ponderale significativo (8-11), ma l'attuale terapia medica dell'obesità spesso non è in grado di ottenerlo o di mantenerlo nel tempo (7,12).</p> <p>In uno studio controllato in cui pazienti obesi con BMI 30-35 kg/m² sono stati randomizzati ad intervento di bendaggio gastrico regolabile o ad un programma integrato di dieta, attività fisica e terapia farmacologia, il calo ponderale a 2 anni era nettamente maggiore nel gruppo chirurgico che nel gruppo medico (13). Tale calo ponderale potrebbe consentire un significativo miglioramento della comorbidità anche in questo gruppo di pazienti.</p>
OBIETTIVI	<p>Primario: Valutare l'effetto della chirurgia bariatrica sulla comorbidità in pazienti obesi con BMI 30-35 kg/m² affetti da comorbidità severa (diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato, sindrome delle apnee ostruttive notturne di grado severo, artropatia da carico sintomatica, ipertensione resistente)</p> <p>Secondari: Valutare l'effetto della chirurgia bariatrica sul peso corporeo in pazienti obesi con BMI 30-35 kg/m² affetti da comorbidità severa. Valutare la sicurezza della chirurgia bariatrica in pazienti obesi con BMI 30-35 kg/m² affetti da comorbidità severa.</p>
SOGGETTI IN STUDIO	200 pazienti con BMI 30-35 kg/m ² affetti da comorbidità severa sottoposti ad intervento di chirurgia bariatrica.
CRITERI DI INCLUSIONE	<ol style="list-style-type: none">1. Età: 18-60 anni2. Almeno una delle 4 seguenti diagnosi:<ul style="list-style-type: none">• Diabete tipo 2 non adeguatamente controllato nonostante terapia con almeno 2 farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina.• Sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) di grado severo o con uso di ventilazione notturna (c-PAP).• Artropatia da carico del ginocchio o dell'anca che richieda terapia

	<p>analgesica continuativa o ausili per la mobilitazione o che abbia certificata indicazione ad esecuzione di protesi.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata nonostante terapia con almeno 3 farmaci anti-ipertensivi almeno uno dei quali sia costituito da diuretico. <p>3. Volontà di seguire le richieste come da protocollo, incluso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Firma di un consenso informato. • Partecipazione alle visite di follow-up programmate. • Esecuzione degli esami strumentali e di laboratorio.
<p>CRITERI DI ESCLUSIONE</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Qualsiasi controindicazione alla chirurgia bariatrica secondo le linee guida NIH (1). 2. Pazienti con precedenti interventi di chirurgia bariatrica. 3. Pazienti con Diabete di Tipo I. 4. Pazienti con Peptide C (a digiuno) <0.5 ng/L (determinato solo nei pazienti diabetici). 5. Pazienti con OSAS causata da ostruzione delle vie aeree per patologia otorinolaringoiatrica (determinato solo nei pazienti con OSAS). 6. Pazienti con gravidanza accertata. 7. Pazienti con condizioni cliniche instabili richiedenti ricovero per acuti. 8. Pazienti con patologie associate gravi e/o con ridotta aspettanza di vita, tra le quali insufficienza renale in trattamento dialitico, cirrosi epatica, neoplasie maligne, insufficienza cardiaca classe III-IV NYHA, insufficienza respiratoria cronica in ossigeno-terapia. 9. Pazienti con recente (entro i 12 mesi precedenti) infarto miocardico acuto, stroke, attacco ischemico transitorio. 10. Pazienti con angina instabile. 11. Pazienti con condizioni psicologiche o psichiatriche che possano ridurre la cooperazione allo studio. 12. Ogni condizione o situazione che, ad opinione del chirurgo/investigatore, possa esporre il paziente ad un serio rischio o interferire significativamente con la partecipazione del paziente allo studio.
<p>TRATTAMENTO</p>	<p>La scelta del tipo di intervento bariatrico sarà lasciata al singolo Centro con l'inclusione dei seguenti interventi bariatrici accettati come consolidati dalle recenti raccomandazioni italiane (3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastroplastica Verticale • Bendaggio Gastrico Regolabile • Sleeve Gastrectomy (Gastrectomia Verticale Parziale) • By-pass gastrico <p>Il paziente dovrà attestare il suo consenso alla procedura firmando il consenso informato SIOCB.</p> <p>Il follow-up chirurgico e nutrizionale ed il trattamento post-operatorio delle comorbidità saranno condotti secondo le norme di buona pratica clinica e le correnti linee guida (1-3).</p>
<p>DISEGNO DELLO STUDIO</p>	<p>Studio prospettico osservazionale, multi-centrico, longitudinale con follow-up di 3 anni, open-label.</p> <p><u>Visita di screening</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Firma del consenso informato allo studio 2. Anamnesi, e terapie concomitanti 3. Esame obiettivo 4. Misure antropometriche (peso ed altezza)

Valutazione pre-operatoria

1. Misurazione dei valori di pressione arteriosa a riposo (tre misurazioni)
2. Anamnesi per terapia con farmaci anti-diabetici
3. Anamnesi per uso di farmaci analgesici nel mese precedente alla valutazione (numero di giorni per mese di terapia antalgica)
4. Anamnesi per terapia con farmaci anti-ipertensivi
5. Dosaggio di glicemia, insulinemia, HbA_{1c} e c-peptide
6. Dosaggio di colesterolo totale, colesterolo-HDL e trigliceridi
7. Dosaggio di AST, ALT e gamma-GT
8. Compilazione questionario Epworth Sleepiness Score
9. Compilazione questionario WOMAC
10. Compilazione questionario SF-36 sulla qualità di vita
11. Registrazione polisonnografia o monitoraggio cardio-respiratorio notturno con registrazione degli eventi apnoici ed ipopnoici in assenza di terapia ventilatoria.
12. Visita ORL per escludere la presenza di patologie ostruttive delle prime vie respiratorie che possano essere causa di OSAS (solo nei pazienti con OSAS documentata)
13. Verifica dei criteri di inclusione ed esclusione

Intervento chirurgico (vedi trattamento)

Valutazioni post-operatorie (a 1 e 3 anni dall'intervento)

1. Eventi avversi, ricoveri ospedalieri, re interventi
2. Terapie concomitanti
3. Esame obiettivo
4. Misure antropometriche (peso ed altezza)
5. Misurazione dei valori di pressione arteriosa a riposo (tre misurazioni)
6. Anamnesi per terapia con farmaci anti-diabetici
7. Anamnesi per uso di farmaci analgesici nel mese precedente alla valutazione (numero di giorni per mese di terapia antalgica)
8. Anamnesi per terapia con farmaci anti-ipertensivi
9. Dosaggio di glicemia, insulinemia e HbA_{1c}
10. Dosaggio di colesterolo totale, colesterolo-HDL e trigliceridi
11. Dosaggio di AST, ALT e gamma-GT
12. Compilazione questionario Epworth Sleepiness Score
13. Compilazione questionario WOMAC
14. Compilazione questionario SF-36 sulla qualità di vita
15. Registrazione polisonnografia o monitoraggio cardio-respiratorio notturno con registrazione degli eventi apnoici ed ipopnoici in assenza di terapia ventilatoria.

DURATA DELLO STUDIO

Lo studio avrà una durata di 3 anni con un periodo di arruolamento di 1 anno, per una totale durata di 4 anni.

PARAMETRI DI EFFICACIA

Gli endpoint verranno valutati a 1 anno e a 3 anni dall'intervento.

Endpoint primari (comorbidità):

1. Diabete tipo 2: Percentuale di pazienti con:
 - Completa risoluzione del diabete, definita come HbA_{1c} ≤6% in assenza di terapia diabetica.
 - Diabete controllato, definito come HbA_{1c} ≤7% con o senza terapia diabetica.
 - Diabete migliorato, definito come riduzione dell' HbA_{1c} di
-

	<p>almeno 1% rispetto al valore basale senza aumento della terapia antidiabetica.</p> <p>2. OSAS: Percentuale di pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completa risoluzione dell'OSAS, definita come AHI<5 eventi/ora in assenza di c-PAP. • OSAS migliorata, definita come una riduzione dell'AHI <30 eventi/ora in assenza di c-PAP. <p>3. Artropatia da carico: Percentuale di pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completa risoluzione dell'artropatia da carico, definita come sospensione della terapia antalgica nel mese precedente e assenza di utilizzo di ausili alla mobilizzazione. • Artropatia da carico migliorata, definita come riduzione di almeno il 50% nell'uso di farmaci antalgici nel mese precedente in assenza di peggioramento del punteggio WOMAC. <p>4. Ipertensione arteriosa: Percentuale di pazienti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completa risoluzione dell'ipertensione arteriosa, definita come valori di pressione arteriosa <140/90 mmHg in assenza di terapia anti-ipertensiva. • Ipertensione arteriosa migliorata, definita come riduzione del dosaggio di farmaci anti-ipertensivi senza deterioramento nel controllo pressorio. <p>Endpoint secondari (peso corporeo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Percentuale di pazienti con valori di BMI nella norma (BMI <25 kg/m²) o valori di BMI non diagnostici di obesità (BMI <30 kg/m²).
PARAMETRI DI SICUREZZA	Complicanze chirurgiche specifiche dei diversi interventi, con particolare riferimento alle complicanze richiedenti ricovero ospedaliero o reintervento chirurgico.
ANALISI STATISTICA	Lo studio non prevede randomizzazione e gruppo di controllo. L'obiettivo principale e secondario dello studio saranno verificati principalmente mediante analisi di tipo categoriale (frequenze di remissione o miglioramento della comorbidità come definite dal presente protocollo, frequenze di successo completo o parziale in termini di calo ponderale come definito dal presente protocollo, frequenze di eventi avversi). Per le variabili numeriche saranno applicati test di confronto per medie appaiate tra i valori pre e post-intervento. Il risultato atteso (obiettivo primario) è una remissione delle singole comorbidità pari al 15% a tre anni dall'intervento, ponendo il livello di significatività ad un valore di p=0.05, la potenza statistica ad un valore dell'80% ed il tasso massimo di drop-out al 10% per anno.
MISURE DI PROTEZIONE DEI PAZIENTI	Questo studio verrà condotto in accordo con le regole della "Buona pratica clinica". Nessuna delle procedure previste dal protocollo eccede le procedure mediche normalmente previste per la diagnosi, il trattamento ed il follow-up delle comorbidità oggetto di studio, né le procedure mediche normalmente previste per la valutazione, il trattamento ed il follow-up del paziente sottoposto a chirurgia bariatrica.

Bibliografia

- 1) Gastrointestinal surgery for severe obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference draft Statement. *Obes Surg* 1991;1:257-66.
- 2) Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Practice* 2008;14(Suppl 1):1-83.
- 3) Foresteri P et al. Linee guida e stato dell'arte della chirurgia bariatrica e metabolica in Italia. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle Malattie metaboliche. EDISES srl, Napoli 2008.
- 4) Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
- 5) Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:316-23.
- 6) Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
- 7) NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. *Obes Res* 1998;6:51S-209S.
- 8) American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes – 2009. *Diab Care* 2009;32:S13-S61.
- 9) Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-276.
- 10) American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis. Guidelines Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43:1905-15.
- 11) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- 12) Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-77.
- 13) O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, et al. Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program. A randomized trial. *Ann Int Med* 2006;144:625-33.



Università degli Studi Padova – Azienda Ospedaliera di Padova
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
CLINICA MEDICA I
Direttore Prof. Giuseppe Realdi



Padova, 8 giugno 2010

Ai chirurghi soci della Società Italiana di Chirurgia
dell'Obesità e delle malattie metaboliche

Oggetto: **Partecipazione al Protocollo LOW-BMI**

Caro collega,

Come forse ricorderai, nel corso del Congresso Nazionale della Società tenutosi a Roma nel 2010 avevo presentato l'intenzione di avviare uno studio prospettico osservazionale spontaneo, sotto l'egida della Società, sull'utilizzazione della chirurgia bariatrica in pazienti con livelli di BMI inferiori a quelli usualmente richiesti dalle Linee Guida Internazionali e Nazionali.

Dopo una lunga fase preparatoria, siamo giunti alla definizione del protocollo che con il titolo di **Effetti della chirurgia bariatrica sulla comorbidità e sul peso corporeo in pazienti obesi con Indice di Massa Corporea (BMI) 30-35 kg/m² affetti da comorbidità severa** è stato da me presentato per approvazione al Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Il Comitato Etico, nella sua seduta del 26 aprile 2010, ha espresso da un punto di vista etico-scientifico **parere favorevole** sullo studio clinico presentato, vincolando tale parere alla soddisfazione di alcune condizioni, tra le quali in particolare la presentazione dell'elenco dei Centri partecipanti allo studio.

Il protocollo, di cui puoi trovare un breve layout riassuntivo in allegato, prevede l'arruolamento di circa 200 pazienti in circa 40 centri di chirurgia bariatrica italiani afferenti alla SICOB. I pazienti dovranno avere un BMI compreso tra 30-35 kg/m² ed essere affetti da almeno una delle seguenti comorbidità:

- Diabete tipo 2 non adeguatamente controllato nonostante terapia con almeno 2 farmaci ipoglicemizzanti orali e/o insulina.
- Sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) di grado severo o con uso di ventilazione notturna (c-PAP).
- Atropatia da carico del ginocchio o dell'anca che richieda terapia analgesica continuativa o ausili per la mobilitazione o che abbia certificata indicazione ad esecuzione di protesi.
- Ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata nonostante terapia con almeno 3 farmaci anti-ipertensivi almeno uno dei quali sia costituito da diuretico.

Gli interventi chirurgici utilizzabili nello studio sono la Gastroplastica Verticale, il Bendaggio Gastrico Regolabile, la Sleeve Gastrectomy ed il By-pass gastrico.

A questo punto ho quindi bisogno, per portare lo studio alla definitiva approvazione, di stilare una **lista dei Centri partecipanti**. Tale lista non è al momento vincolante, in quanto resta inteso che la partecipazione di ogni singolo centro dovrà comunque essere subordinata all'approvazione dello studio da parte del Comitato Etico del Centro promotore (Padova) e quindi all'approvazione del rispettivo Comitato Etico locale.

In definitiva ti chiedo, nel caso tu fossi interessato ad una possibile partecipazione allo studio, di inviarmi, **ENTRO E NON OLTRE IL 30 GIUGNO 2010**, la **dichiarazione di intenti** allegata, contenente i tuoi dati da inserire nella lista dei centri da presentare al Comitato Etico di Padova e i tuoi recapiti per ogni ulteriore comunicazione. E' importante, al fine di evitare sovrapposizioni e confusioni, che venga inviata una singola dichiarazione per centro.

Ti ringrazio per la collaborazione e ti assicuro una pronta informazione sugli sviluppi ulteriori del protocollo. Nel caso avessi bisogno di chiarimenti, non esitare a contattarmi.

Cordiali saluti

Luca Busetto

Dott. Luca Busetto
Tel 049-8212149
Cell 338-7542787
E-mail: luca.busetto@unipd.it

Società Italiana della Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche

PROTOCOLLO DI STUDIO

Effetti della chirurgia bariatrica sulla comorbidità e sul peso corporeo in pazienti obesi con Indice di Massa Corporea (BMI) 30-35 kg/m² affetti da comorbidità severa.

Dichiarazione di intenti

Il sottoscritto, informato sulle linee generali del protocollo in oggetto, esprime il proprio interesse di massima alla partecipazione allo stesso. Tale interesse non è al momento vincolante, in quanto resta inteso che la partecipazione è subordinata all'approvazione dello studio da parte del Comitato Etico del Centro promotore (Padova) e successivamente all'approvazione dello studio da parte del proprio Comitato Etico locale.

Il sottoscritto chiede quindi di essere inserito nella lista dei centri partecipanti allo studio da presentarsi al Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova e fornisce a tal fine i seguenti dati:

Cognome e Nome:

Unità Operativa / Clinica:

Ospedale / Azienda Ospedaliera:

Indirizzo:

Recapito telefonico:

Indirizzo e-mail:

Luogo e data, _____

Firma, _____

Note: Si prega di inviare una sola dichiarazione per centro, individuando per ogni singolo centro un referente per lo Studio. La dichiarazione può essere inviata per posta elettronica al seguente indirizzo:

luca.busetto@unipd.it